UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-OUEST

Année 1974 1975 N° 8

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Marguerite, Anne LERCH

Née le 23 juillet 1949 à Strasbourg

Présentée et soutenue publiquement le

LE SYNDROME MALFORMATIF DE WILLIAMS - BEUREN

A PROPOS D'UNE OBSERVATION AVEC STENOSE DE LA BRANCHE DROITE DE L'ARTERE PULMONAIRE

Président de Thèse : Monsieur P. CANLORBE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS 6e
1974

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-OUEST

Année 1974 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Marguerite, Anne LERCH

Née le 23 juillet 1949 à Strasbourg

Présentée et soutenue publiquement le

LE SYNDROME MALFORMATIF DE WILLIAMS-BEUREN

A PROPOS D'UNE OBSERVATION AVEC STENOSE DE LA BRANCHE DROITE DE L'ARTERE PULMONAIRE

Président de Thèse : Monsieur P. CANLORBE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS 6e
1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents

A mes Soeurs

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548117_0029

A Monsieur le Professeur Pierre CANLORBE,

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse,

Qu'il trouve ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Paul BORNICHE,

Ex-Chef de Clinique,

En remerciement pour tous les conseils

qu'il m'a prodigués.

A Monsieur le Docteur J.E. TOUBLANC,

Chef de Clinique,

Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance pour l'aide importante qu'il a bien voulu m'apporter pour l'élaboration de cette thèse.

LE SYNDROME MALFORMATIF DE WILLIAMS-BEUREN

"A propos d'une observation avec sténose

de la branche droite de l'artère puomonaire"

-:-

SOMMAIRE

-:-

Pages

I - Le Syndrome de Williams-Beuren 9

- observation 9

- revue de la littérature 16

II - Existe-t-il des similitudes entre ce syndrome et celui de Fanconi-Schlésinger ? 30

III - Pathogénie du syndrome de Williams-Beuren 35

IV - Pathogénie commune à l'hypercalcémie idiopathique grave et au syndrome de Williams-Beuren 39

V - Conclusions 44

INTRODUCTION

-:-

Le syndrome de Williams-Beuren se définit par trois caractéristiques essentielles :

- l'aspect malformatif du facies
- la cardiopathie
- le retard mental.

Williams en 1961 (37) et Beuren en 1962 (3) publiaient chacun quatre observations comportant cette association de signes.

Depuis la littérature fait état de nombreuses observations (environ 57).

Il nous paraît que le cas rapporté dans ce travail puisse être intégré dans le cadre de ce syndrome décrit par Williams et Beuren.

-:-

I - LE SYNDROME DE WILLIAMS-BEUREN

-:-

Observation

L'enfant Yacine C... âgé de 2 ans 11/12 a été hospitalisé le 9 juillet 1974 dans le service du Professeur Canlorbe pour retard staturo-pondéral.

Ses parents sont bien portants, mais de petite taille (mère 1 m55, père 1 m 58), son frère aîné âgé de 5 ans pesant 16 kg présente aux dires des parents une croissance normale. Il n'existe dans la famille aucun antécédent médical notable et aucune notion de maladie endocrinienne.

L'accouchement a eu lieu à terme le 18 août 1971, l'enfant a crié tout de suite ; le poids à la naissance était de 2 kg 400 ; la taille à la naissance était inconnue mais comparativement au frère, les parents trouvaient leur enfant "très petit".

Il était nourri au lait maternel jusqu'au deuxième mois ; puis en raison de troubles digestifs et d'anorexie de nombreux changements de marque de lait ont été pratiqués.

Jusqu'à l'âge de 1 an 6/12 le régime de cet enfant

était exclusivement lacté.

A partir du deuxième mois l'enfant a reçu de la vitamine D, mais à des doses inconnues.

A l'âge de 10 mois on a découvert un souffle systolique.

L'enfant a commencé à marcher à l'âge de 1 an 11/12 seulement.

Lors de son premier examen dans le service du Professeur Canlorbe le 9 juillet 1974

Yacine C... a :

- un âge chronologique de 2 ans 11/12
- un âge statural de 1 an 6/12
- une taille de 83 cm (- 12 %)
- un poids de 8,2 kg (- 30 %)
- un périmètre crânien de 44,5 cm (normal pour la taille).

Le faciès particulier de l'enfant attire l'attention ; il se caractérise par :

- un strabisme convergent
- un hypo et rétrognatisme
- un hypertélorisme
- une bouche large avec macroglossie et une lèvre supérieure épaisse
- les joues sont basses et tombantes donnant une impression de "bajoues".

- les cils sont anormalement longs
- par contre les oreilles sont bien implantées et bien ourlées.
- enfin on constate des multicaries dentaires, les incisives temporaires supérieures sont réduites à l'état de racines.

A cette physionomie très particulière et à cette hypotrophie majeure surtout pondérale, s'ajoute un retard psychomoteur net : à l'age de 2 ans 11/12 le vocabulaire se limite à quelques mots.

L'examen neurologique est normal.

Sur le plan cardiaque, on retrouve le souffle qui avait déjà été signalé. Il s'agit d'un souffle systolique parasternal gauche irradiant dans le dos.

Etant donné l'importance des troubles, de nombreuses investigations complémentaires ont été décidées ; elles se sont toutes révélées normales.

- Squelette complet

A part le retard de l'âge osseux apprécié d'après l'atlas de Greulich et Pyle (20) (1 ans 6/12 pour un âge chronologique de 2 ans 11/12) il n'existe aucune anomalie notable.

- La radiographie du crâne est normale.

- L'électroencéphalogramme est normal.

- La radiographie pulmonaire est normale.

- Le bilan phosphocalcique est normal.

Les résultats des différents dosages pratiqués sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

Calcémie	97 mg %
Calciurie	12,5 mg/24 h
Phosphocémie	41 mg %
Phosphoturie	75 mg/24 h
Phosphatases alcalines	65 U I

Le retard de croissance nous avait fait évoquer la possibilité d'une néphropathie, mais le bilan rénal ne présente aucune anomalie :

- urée : 0,25 g/l
- glycosurie : 0
- albuminurie : 0
- culot urinaire :
  - . hématies : 0
  - . Leucocytes : 0
  - . cylindres : 0
  - . Bactériémie : < 1000 gemes/ml
- Les ionogrammes sanguin et urinaire sont normaux, ainsi que l'épreuve de concentration et l'urographie intraveineux.

- La chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires est normale.

- Dans un deuxième temps, nous avons pensé à un trouble de l'absorption intestinale, mais il n'existe aucun signe de malabsorption :

- test au xylose : normal
- poids des selles : 23 g : normal
- stéatorrhée sur 3 jours : 16,5 %
- transit du grêle : normal

- Il n'existe aucun trouble sur le plan endocrinien, les résultats sont reportés dans le tableau ci-dessous :

	Temps - 40	Temps + 60
Cortisol (µg/100 ml)	22,5	18,8
STH (mg/ml)	Base	Pic
(test à l'arginine)	2,9	> 20
T3 test	0,79	
T4 µg/24 h	13,6	

Comme on peut le constater : T3 test est très légèrement diminué mais pas de façon notable et T4 est à la limite supérieure de la valeur normale observée à cet âge.

- L'examen ophtalmologique est normal (en dehors du strabisme) ainsi que le fond d'oeil.

- L'exploration cardiaque par angiographie permet de poser le diagnostic de sténose de la branche droite de l'artère pulmonaire de type III. En effet si le cliché pulmonaire standard ne laisse soupçonner aucune anomalie ; par contre l'angiographie faite par ponction de la jugulaire interne montre :

- un rétrécissement de l'artère pulmonaire droite à son origine
- puis au niveau des veines pulmonaires un retour veineux pratiquement nul à droite.

Au total nous aboutissons donc à un ensemble de signes qui comporte :

- Retard staturo-pondéral
- Retard psychomoteur
- Discret syndrome dysmorphique avec strabisme
- Sténose de la branche droite de l'artère pulmonaire

Dans l'état actuel de nos connaissances, le seul traitement que nous pouvions proposer était la correction chirurgicale de la cardiopathie ; mais étant donné la parfaite tolérance clinique de cette sténose les cardiologues ont considéré inutile cette intervention.

REVUE DE LA LITTERATURE

-:-

57 cas ont été jusqu'à ce jour publiés ; nous les avons regroupés dans le tableau ci-contre :

TABLEAU I

TABLEAU RECAPITULATIF DES 57 CAS

	Sexe	Age	Antécédents Famil.	Antécédents Personnels	Retard Staturo-pondéral	Retard Psycho-moteur	QI	A.du faciès
ALSAC J. (1)	M	7a	néant	néant	-	+	60	+
ANTIA A.U. (2)	F	3m		anorexie		+	40	+
	M	2m		anorexie hypotonie HYPERCAL.		+	55	+
	F	2m		anorexie		+	45	+
	M	5s		anorexie		+	80	+
	F	6s		anorexie		+	55	+
BEUREN A.J. (3)	M	5a 6/12		anorexie		+		+
	M	5a 6/12		anorexie		+		+
	F	8a 6/12		anorexie		+		+
BEUREN A.J. (4)	M	7a 6/12				+	46	+
	M	7a 6/12				+	46	+
	F	10a				+	58	+
	F	8a				+	80	+
	F	6a						+
	F	14a				+	44	+
	F	3a 6/12				+	57	+
	F	3a				+	58	+
	F	2a				+	74	+
	F	3a				+		+

PUBLIES

Sténose aortique		Sten. pulm. isolée	Anomalies		Calcémie Mg/100 ml
Simple	Associée à d'autres sténoses		Dents	Mains	
	Sten.+Pulm.		+	-	N
	Sten.+Pulm.				N
	Sten.+Pulm.				N
	Sten.+ Pulm.				N
	Sten.+Pulm.				N
	Sten.+ Celiac. Sten.Mesenteric.				N
+					N
+					N
+					N
	Sten.+ Pulm.		+		N
+			+		N
	Sten.+ Pulm.		+		N
+			+		N
	Sten.+ Pulm.		+		N
+			+		N
	Sten.+ Pulm.		+		N
	Sten.+ Pulm.		+		N
	Sten.+ Pulm.		+		N
	Sten.+ Pulm.				N

	Sexe	Age	Antécédents		Rétard		QI	A. du faciès
			Famil.	Personnels	Staturo-pondéral	Psycho-moteur		
BLACK J.A. (5)	M 9	9a 6/12	néant	anorexie vomissem.	+	+		+
	F	6a 11/12	néant	anorexie	-	+	62	+
	M	8a	néant	toxémie anorexie vomissem.	-	+		+
	M	2a 11/12	néant	anorexie vomissem.	-	+		+
	M		néant	néant	-	+	69	+
BLANQUAERT Ph. (7)	M	13m	néant	réa à la naissance anorexie	+	+		+
	M	13a	néant	anorexie vomissem.	+	+		+
	M	4a	néant	anorexie	+	+	50	+
	F	4m	néant	anorexie vomissem.	+	+	52	+
	M	15a 6/12	néant	anorexie vomissem.	+	+	50	+
	F	6a	néant	prématur. anorexie	+	+	35	+
	M	6a	néant	néant	+	+		+
	F	12a	néant	néant	-	+		+
	F	4a 11/12	néant	anorexie vomissem.	-	-	110	+
	F	13m	néant	vomissem. constip.	-	+		+
FARREHI C. (14)	M	8a		prématuré	+	+	47	+
	F	8a			+	+	60	+
	M	8a		prématuré	+	+	53	+
GARCIA R.E. (18)	M	9m	néant	néant	+	+		+
GUAY M.M. (21)	M	2a 6/12	néant	anorexie prise exc. de Vit. D pendant la grossesse	-	+		+

Sténose aortique Simple	Sténose aortique Associée à d'autres sténoses	Sten. pulm. isolée	Anomalies Dents	Anomalies Mains	Calcémie Mg/100 ml
	non confirmée				N
+					N
	non confirmée				98
	non confirmée				105
	non confirmée				N
	Sténose Pulm.		+	+	85
	Sténose Pulm.		-	-	N
	Sténose Pulm.		-	-	89
	Coarctation de l'aorte		-	-	84
	coarctation de l'aorte Sten.Pulm. Sten.sous clavière		-	-	N
	I. aortique		+	+	95
	Sténose Pulm.		-	-	92
+			+		104
		+		+	105
	Coarctation aort.		+	+	108
+				+	N
+					N
+			+		N
	I. aortique				N
+					N

	Sexe	Age	Antécédents		Retard		QI	A. du faciès
			Famil.	Personnels	Staturo pondéral	Psycho-moteur		
HOEFFEL J.C. (23)	M	21m				+		+
	F	8a				+		+
	M	1m				+		+
	M	9m				+		+
	F	3m				+		+
	M	8m				+		+
HOOFT C. (25)	F	2a 8/12	néant	anorexie vomissem. HYPERCAL.	+	+		+
	F	8a	néant	anorexie vomissem.		+		+
JUE K.L. (27)	F	9a	néant	anorexie vomissem. HYPERCAL.	-	+	50	+
	F	5a	néant	vomissem. HYPERCAL.	-	+	50	+
SOULIE P. (34)	M	5a	frère: tétra-logie Fallop	Polidypsie poliurie	-	+	36	+
	M	16a	néant	rubéole pdt grossesse polidypsie	-	+	37	+
	M	1a 6/12	néant	albuminur. sans HTA depuis 3e mois de la grossesse polidypsie hydronéphr.	-	+		+
WILLIAMS J.C.P. (36)	F	7a	néant	néant		+	72	+
	F	7a	néant	néant		+	67	+
	F	12a	néant	néant		+	42	+
	M	11a	néant	néant		+	67	+
WILLIAMSON D.A. (37)	M	2a	néant	anorexie	-	+	60	+

Sténose aortique Simple	Sténose aortique Associée à d'autres sténoses	Sten. Pulm. isolée	Anomalies Dents	Anomalies Mains	Calcémie Mg/100 ml
	Sténose Pulm.				N
	Sténose Pulm.				N
	Sténose Pulm.				N
	Sténose Pulm.				N
	Sténose Pulm.				N
	Sténose Pulm.				N
non précisée					N
+					114
+			-		N
		+	-		N
+			-	-	N
+			+	-	100
+			+	-	98
+			+		N
+					N
+			+		N
+					N
+					N

Commentaires du tableau I.

Ce tableau permet de tirer les conclusions suivantes, sur les 57 cas étudiés.

- Aucun antécédent familial notable chez ces enfants sauf dans 1 cas une tétralogie de Fallop chez un frère.

- Dans 29 cas on retrouve dans les antécédents personnels de l'enfant des signes évoquant une hypercalcémie (anorexie, vomissements, ...), mais c'est seulement dans 4 cas que l'hypercalcémie a été prouvée biologiquement.

- Le quotient intellectuel précisé dans 56 cas est
- dans 51 cas inférieur à 70
- dans 4 cas situé entre 70 et 90
- dans un seul cas il est normal.

- La cardiopathie, confirmée par angiographie dans 52 cas, est :
- dans 22 cas une sténose aortique simple
- dans 26 cas une sténose aortique associée à d'autres sténoses (en particulier des voies pulmonaires)
- dans 2 cas une sténose pulmonaire isolée
- dans 2 cas une cardiopathie complexe.

- Biologiquement la calcémie est toujours normale.

- Le faciès est dysmorphique dans tous les cas étudiés.

- Ce faciès particulier confère à ces malades un aspect qu'ils ne partagent avec aucun autre membre de leur famille.

Il est si caractéristique qu'il leur donne une étonnante ressemblance entre eux. Les traits essentiels sont ceux qui ont été décrits plus haut au sujet de l'observation de Yacine C... mais de plus on note très souvent des oreilles implantées bas et largement décollées, une voix métallique et une épaisseur de la partie externe de la paupière supérieure qui fait croire à une inclinaison antimongoloïdes des fentes palpébrales. D'autre part en 1964, Beuren et ses collaborateurs (4) ont insisté sur la présence constante d'anomalies dentaires : la taille des dents est réduite, il existe un écartement important entre les incisives médianes et supérieures. L'articulé dentaire est mauvais du fait de l'hypoplasie du maxillaire supérieur.

Il existe aussi parfois des anomalies morphologiques des mains qui paraissent élargies courtes et trapues ; l'auriculaire étant petit et incurvé en dedans.

Toutes ces anomalies ont été regroupées dans le tableau ci-après.

TABLEAU II

LES ANOMALIES DU FACIES

	Sexe	Age	Hypertélorisme	Front proém.	Epicanthus	Anomalie des oreilles	Bajoues	Menton pointu	Rétrognatisme	Lèvres épais. et éversées	Strabisme	Voix rauque	Epais.paup.sup.
ALSAC J. (1)	M	3a	+	+		+	+	+		+	+		
ANTIA A.V. (2)	F	3m	+	+				+			+		
	M	2m	+	+				+					
	F	2m	+	+				+					
	M	5s	+	+				+			+		
	F	6s	+	+				+					
BEUREN A.J. (3)	M	5a		+	+		+	+		+	+		
	M	5a		+			+	+		+			
	F	8a		+			+	+		+			
BEUREN A.J. (4)	M	7a		+	+		+	+		+	+	+	
	M	7a		+			+	+		+		+	
	F	10a		+			+	+		+		+	
	F	8a		+			+	+		+		+	
	F	6a		+			+	+		+		+	
	F	14a		+			+	+		+	+	+	
	F	3a		+			+	+		+	+	+	
	F	3a		+			+	+		+		+	
	F	2a		+			+	+		+	+	+	
	F	3a		+			+	+		+		+	
BLANQUAERT A. (7)	M	13m	+		+	+				+			
	M	13a				+		+		+	+	+	
	M	4a		+		+				+			
	F	4m				+		+		+		+	
	M	15a						+		+		+	
	F	6a		+			+		+	+		+	+
	M	6a		+		+			+			+	

	Sexe	Age	Hypertélorisme	Front proéminent	Epicanthus	Anomalie des oreilles	Bajoues	Menton pointu	Rétrognatisme	Lèvres épaisses et éversées	strabisme	Voix rauque	Epais.paup.sup.
	F	12a				+				+			
	F	5a		+		+					+		+
	M	13m	+	+	+	+	+			+	+		+
FARREHI C.	F	8a		+			+			+			
(14)	M	8a					+			+			
GARCIA R.E. (18)	M	9m		+	+					+			
GUAY J.M. (21)	M	2a	+	+	+		+			+			
HOOFT C.	F	3a		+		+	+			+	+	+	
(25)	F	8a	+						+	+	+	+	+
JUE K.L.(27)	F	9a		+			+			+	+	+	
	F	5a	+		+		+			+	+	+	
SOULIE P.	M	5a		+		+	+	+	+	+			
(34)	M	16a				+	+			+			+
	M	1a 6/12		+		+	+		+	+			
WILLIAMS J.C.P.	F	7a	+	+			+	+		+			
(36)	F	7a	+	+			+	+		+			
	F	12a	+	+			+	+		+			
	M	11a	+	+			+	+		+			
WILLIAMSON D.A. (37)	M	2a	+	+			+	+	+	+			

COMMENTAIRES DU TABLEAU II.

Le faciès a été étudié de façon satisfaisante dans 45 cas ; il présente :

- des lèvres épaisses et éversées dans 38 cas
- un front proéminent dans 36 cas
- des joues pendantes dans 30 cas
- un menton pointu dans 28 cas
- une voix rauque dans 19 cas
- un hypertélorisme dans 16 cas
- un strabisme dans 15 cas
- des anomalies des oreilles dans 13 cas
- un épicanthus dans 7 cas
- un rétrognatisme dans 6 cas
- des anomalies des paupières dans 5 cas

- Le retard mental est évident chez tous les malades : il est important (inférieur à 70). Il est le plus souvent global. Il semble un peu atténué par le caractère enjoué, farceur et taquin de ces malades.

L'examen neurologique est toujours normal et l'électro-encéphalogramme n'apporte aucun élément spécifique.

- Le bilan cardio vasculaire :

Beuren comme Williams avaient lors de leur première publication (3, 36) uniquement décrit une sténose aortique supravalvulaire isolée ; mais par la suite, ils insistaient sur l'association fréquente de sténoses périphériques multiples de l'artère pulmonaire (4).

En ce qui concerne notre observation on constate une sténose de la branche droite de l'artère pulmonaire, non associée semble-t-il à une sténose supravalvulaire aortique.

Dans la littérature (7) d'autres cas comportant uniquement une sténose d'une branche de l'artère pulmonaire ont été relevés avec faciès dysmorphique et retard psychomoteur ; et les auteurs sont d'accord pour les classer comme faisant partie du syndrome de Williams-Beuren. Notre observation s'intègre donc bien dans le cadre de ce syndrome.

Mais il apparaît, et ce fut notre première impression clinique, que par son faciès cet enfant évoquait une hypercalcémie ; les autres hypothèses qui avaient été émises : endocrinopathie, nanisme osseux, autres nanismes rares, malabsorption néphropathie ont été éliminés grâce aux examens complémentaires.

II - SYNDROME DE FANCONI-SCHLESINGER ET SYNDROME DE WILLIAMS-BEUREN

-:-

Lorsqu'on étudie les hypercalcémies idiopathiques à forme sévère du nourrisson, on est frappé par la similitude entre le syndrome de Williams-Beuren et l'évolution de ces hypercalcémies.

En effet, une étude a été faite portant sur dix-huit cas d'hypercalcémies idiopathiques à forme sévère du nourrisson (26) ; pour l'évolution on note dans tous les cas :

1) - un retour à la normale de la calcémie :
l'âge de cette guérison biologique survient après un délai variable d'un cas à l'autre, il s'échelonne entre 18 mois et 5 ans 6/12.

Il est à noter que ces malades avaient été traités par un régime très pauvre en calcium, néanmoins, ce traitement n'a pas d'effet définitif sur la calcémie car dans tous les cas, lors de l'interruption du traitement se produit une rechute de l'hypercalcémie.

Le trouble mystérieux du métabolisme du calcium disparaît DEFINITIVEMENT et n'est pas influencé alors par un régime norma-

lement riche en calcium.

2) - L'Ostéosclérose a complètement régressé chez tous les enfants

3) - L'atteinte rénale régresse également : l'urée est revenue à la normale dans 14 observations : néanmoins, elle peut rester légèrement élevée, ce qui est le cas pour 3 observations.

4) - Les signes cardio-vasculaires

Si l'évolution est en général favorable, FANCONI constate toujours la présence d'un souffle systolique

5) - La croissance staturo-pondérale

Chez 5 enfants, le développement staturo-pondéral peut être considéré comme normal, alors que pour les autres il existe un retard plus ou moins important.

6) - Le faciés par contre demeure INCHANGE et ce facies décrit sous le nom "d'elfe" ressemble point par point à celui décrit dans le syndrome de Williams-Beuren.

7) - Le développement psychomoteur

Dans tous les cas persiste un certain retard mental variable selon les enfants (quotient intellectuel compris entre 35 et 70).

Au total lorsqu'on considère l'évolution de ces 18 observations d'hypercalcémie idiopathique à forme sévère, on

s'aperçoit que tous ces malades ont gardé les séquelles suivantes :

- faciès particulier semblable à celui décrit dans le syndrome de Williams-Beuren
- Retard intellectuel
- Persistance d'un souffle systolique
- Retard staturo-pondéral.

Peut-on alors dire que syndrome de Fanconi-Schlesinger et syndrome de Williams-Beuren ne sont que l'expression d'une seule et même maladie prise à des stades différents ?

Hoof (25), Black et Bonham Carter (5) ont pour la première fois en 1963 suggéré que le syndrome décrit par Williams et Beuren n'était qu'une hypercalcémie idiopathique grave dont les troubles biologiques ont guéri".

Effectivement on retrouve à l'interrogatoire des parents, chez tous les enfants atteints du syndrome de Williams Beuren des signes évocateurs d'hypercalcémie, il s'agissait comme c'est le cas dans notre observation d'anorexie avec hypotrophie nette et faciès "bizarre".

Les analogies entre ces deux syndromes sont grandes, mais, cependant, sauf dans de très rares cas (2, 25, 27) aucun fait indiscutable n'apporte la preuve d'une hypercalcémie

ancienne en cas de syndrome décrit par Williams et Beuren.

Dans le cas que nous rapportons ici, il n'y a pas eu de dosage de calcium avant celui fait dans le service et qui était normal.

De la Vitamine D avait été administrée à partir de 2 mois, mais à des doses imprécises. De toutes façons, même s'il existait un apport excessif de vitamine D chez cet enfant, cela ne peut en aucun cas être considéré comme cause de sa maladie actuelle.

En effet, dans l'hypercalcémie idiopathique à forme bénigne, type Lightwood, qui se rencontre exclusivement chez des enfants ayant reçu de la vitamine D à doses excessives soit sous forme thérapeutique, soit sous forme de lait enrichi ; si cette hypervitaminose D est à la phase d'état semblable à l'hypercalcémie grave, son évolution est tout à fait différente et se fait toujours sans séquelle morphologique ni mentale.

Néanmoins, un fait restait troublant et empêchait d'inclure, jusqu'à ces derniers temps, syndrome de Williams-Beuren et syndrome de Fanconi-Schlésinger dans une même maladie.

Tout d'abord, les autopsies des malades souffrant d'hypercalcémie infantile idiopathique grave n'ont décelé que très peu d'anomalies valvulaires de l'aorte et de l'artère

pulmonaire (5, 6, 10, 28 et 33).

D'autre part dans une étude faite par JEUNE et Col. en 1964 -(26) sur l'évolution de l'hypercalcémie idiopathique à forme sévère du nourrisson à propos de 18 cas recueillis dans la littérature, il n'est fait mention que de rares et vagues séquelles cardio-vasculaires.

Néanmoins, dans la littérature, on retrouve quelques cas de sténoses aortiques supravalvulaires chez des enfants ayant souffert d'hypercalcémie infantile biologiquement prouvée (19, 5, 6, 7).

Ceci pose avec encore plus d'acuité le problème de la parenté des deux états.

-:-

III - PATHOGENIE DU SYNDROME DE WILLIAMS-BEUREN

-:-

A) - Dès lors peut-on invoquer l'hypercalcémie dans la genèse des lésions ?

Il ne semble pas exister un rapport de cause à effet :

1) L'hypercalcémie est bien sûr indiscutablement capable de déterminer d'importantes lésions artérielles et cardiaques intéressant surtout les parois de l'aorte, les artères coronaires, les valvules du coeur ; néanmoins, comme on l'a vu : plus rares sont les cas (bien qu'il en existe) où on retrouve dans l'évolution de l'hypercalcémie une sténose aortique.

2) La relation entre hypercalcémie et modification du facies est peu vraisemblable.

Cette dysmorphie faciale ne peut être due à l'ostéosclérose car elle est présente chez des sujets dont les modifications radiologiques craniennes sont minimes.

3) De même les rapports de l'hypercalcémie avec la microcéphalie et le retard psychomoteur sont très incertains :

. au niveau du cerveau : il n'existe aucun dépôt calcique (19),

. d'autre part, dans les hypervitaminoses D, si on peut constater certaines manifestations nerveuses à type d'asthénie, d'anxiété, d'irritabilité parfois même de coma ou d'hémiplégies, jamais on ne constate par la suite de séquelles à type d'arriération psychomotrice (11),

. on a également évoqué la possibilité de troubles circulatoires cérébraux qui pourraient résulter de sténoses artérielles du système carotidien provoquées par l'hypercalcémie mais ceci reste très hypothétique (35),

. Peut-on rattacher le retard psychomoteur de ces enfants à la microcéphalie ? il ne semble pas, car, dans aucun cas il n'existe de signes d'hypertension artérielle, si ce n'est parfois une légère stase papillaire passagère.

L'hypercalcémie joue donc certainement un rôle dans la genèse de certaines lésions, mais elle est loin de donner une explication satisfaisante à tous les symptômes rencontrés.

Il doit donc exister une cause commune à l'hypercalcémie idiopathique grave et au syndrome de Williams-Beuren, ce que nous développerons plus loin.

B) - Les facteurs héréditaires

. Dans les familles de tous les enfants atteints du syndrome de Williams-Beuren, on ne retrouve aucun autre cas semblable.

. La ressemblance très importante entre tous ces malades fait penser à celle des mongoliens et on peut évoquer une anomalie chromosomique.

Toutes les études faites dans ce sens se sont révélées négatives : le cariotype est normal.

C) - Facteurs embryopathiques :

A part quelques rares exceptions, aucun accident notable chez la mère n'a été signalé pendant la grossesse,

- ni prise excessive de vitamine D,
- ni chute (sauf dans deux cas)
- ni maladie infectieuse (sauf dans un cas , une rubéole probable, mais qui ne peut être à l'origine de la maladie, car les manifestations sur le foetus sont très différentes de celles rencontrées dans le syndrome décrit par Williams et Beuren).

On peut donc éliminer les facteurs embryopathiques.

D) - La thyroïde

Bien qu'il soit tentant de rapprocher le retard psychomoteur, l'hypercholestérolémie, l'augmentation passagère de la calcémie de l'insuffisance thyroïdienne, cette association n'est pas possible car tous les tests thyroïdiens sont normaux.

IV - IL DOIT DONC EXISTER UNE PATHOGENIE COMMUNE A L'HYPERCALCEMIE ET AU SYNDROME DE WILLIAMS-BEUREN

-:-

Il convient donc de rechercher la pathogénie de cette hypercalcémie :

- L'hypercalcémie n'est pas due a un dysfonctionnement parathyroïdien, en effet : les parathyroïdes sont normales, et de plus, dans l'hyperparathyroïdie, l'hypercalcémie est due à une mobilisation du calcium osseux ; cette mobilisation entraîne au bout d'un certain délai une ostéomalacie tout à fait différente de l'ostéocondensation observée.

- Dans toutes les observations relatives à des cas d'hypercalcémie idiopathiques graves, on note une augmentation du coefficient d'utilisation digestive du calcium.

Il reste à déterminer la cause de cette hyperabsorption : l'hypercalcémie grave et l'hypervitaminose D ont en commun de nombreux signes cliniques et biologiques (anorexie, vomissements, constipation, polyurie, polydipsie, néphrocalcinose avec insuffisance rénale). Et de nombreux

auteurs, comme LIGHTWOOD (29) ont considéré l'hypercalcémie comme la conséquence d'une hypersensibilité à la vitamine D.

D'autres, comme FORFAR (16) pensent qu'il s'agit d'un trouble du métabolisme des stérols avec production de substances à activité vitaminique D).

Enfin, FELLER (15) étant donné l'augmentation de l'activité vitaminique D sérique dans certaines observations d'hypercalcémie grave, pense qu'il peut s'agir d'un défaut de désactivation de la vitamine D au niveau du foie par déficience des systèmes enzymatiques qui la contrôlent.

Néanmoins, ces différentes hypothèses reposent sur des bases fragiles, en effet, l'hypervitaminose D et l'hypercalcémie grave diffèrent sur d'autres plans : anomalie du faciès, retard psychomoteur, lésions artérielles très particulières et surtout, l'hypercondensation osseuse de l'hypercalcémie grave qui s'oppose à l'ostéoporose de l'intoxication à la vitamine D.

Autant de signes qui sont tout à fait spécifiques du syndrome de Fanconi-Schlesinger.

D'autre part, il est très important de constater que les doses de vitamine D administrées à ces petits malades

étaient toujours à des doses considérées comme normales (moins de 3000 U I par jour) donc nettement inférieures aux doses rencontrées dans l'hypervitaminose D et, même, certains enfants atteints du syndrome de Fanconi n'ont jamais reçu de vitamine D.

En conséquence, la vitamine D ne semble pas jouer un rôle primordial dans le genèse de l'hypercalcémie grave et par là même dans la genèse du syndrome de Williams-Beuren.

Néanmoins, son administration est capable comme le montre certaines observations faites par HOOFT (25) d'accentuer le trouble de l'absorption intestinale et de majorer l'hypercalcémie.

Une dernière hypothèse enfin, suggérée par LINDQUISTE (30) est celle d'un trouble du processus homéostatique controlant l'absorption intestinale du calcium en fonction des besoins de l'organisme.

Ce contrôle dont on ne connaît pas le mécanisme ferait intervenir, d'après NICOLAYSEN (32) un "facteur endogène d'origine osseuse susceptible de freiner l'absorption dont l'élaboration ou l'activité serait troublée au cours de l'hypercalcémie grave idiopathique".

Cette conception, bien que séduisante reste encore

très hypothétique, la réalité du facteur endogène n'ayant encore jamais été démontrée.

Pour terminer, citons une dernière hypothèse (22) à la genèse du syndrome de Williams-Beuren, et de l'hypercalcémie grave : celle d'un défaut congénital des systèmes enzymatiques basé sur le caractère électif du trouble de la perméabilité cellulaire intestinale pour le calcium.

A noter que le retour à la normale dú calcium ne va pas contre cette conception : le trouble peut être provoqué par des mécanismes régulateurs de suppléance.

Il existe donc une grande difficulté à expliquer la genèse du syndrome de Williams-Beuren.

A notre avis, le syndrome de Williams-Beuren et le syndrome de Fanconi-Schlésinger ne sont qu'une seule et même maladie, prise à des stades différents.

C'est pour cette raison que dans cet exposé, nous avons recherché avec autant d'insistance les différentes hypothèses quant à la genèse de l'hypercalcémie du syndrome de Fanconi-Schlésinger, sans pour autant parvenir à une explication satisfaisante.

-:-

Cet exposé sur le syndrome de Williams-Beuren montre que le diagnostic clinique de cette maladie est relativement aisé étant donné la particularité des symptômes qui la composent.

Une fois le diagnostic posé, le traitement ne repose que sur la tolérance clinique de la cardiopathie.

Mais comment peut-on prévenir l'apparition du syndrome de Williams-Beuren ?

A notre avis, et comme nous l'avons déjà exposé, il faut rechercher dans la genèse du syndrome de Fanconi-Schlesinger l'explication du syndrome de Williams-Beuren.

Les différentes conceptions exposées sont très hypothétiques et tout reste encore à découvrir pour essayer de prévenir l'apparition du retard mental, des anomalies cardiaques et des anomalies du facies.

-:-

CONCLUSIONS

Nous présentons une observation de Syndrome de WILLIAMS-BEUREN chez un enfant agé de 2 ans 11/12 qui présentait les éléments caractéristiques de ce syndrome : dysmorphie faciale, retard mental, cardiopathie.

Sur 57 cas publiés :

Le faciès étudié de façon satisfaisante dans 45 cas présente les anomalies principales suivantes :

- des lèvres épaisses et éversées dans 38 cas
- un front proéminent dans 36 cas
- des joues pendantes dans 30 cas
- un menton pointu dans 28 cas

D'autres anomalies moins fréquentes ont été observées : (des anomalies dentaires, un hypertélorisme, un strabisme, une implantation basse des oreilles, un rétrognatisme, un aspect antimongoloïdien des paupières, une voix rauque).

La cardiopathie confirmée par angiographie dans 52 cas, est :

- dans 22 cas une sténose aortique simple
- dans 26 cas une sténose aortique associée à d'autres sténoses (en particulier des voies pulmonaires)

- dans 2 cas une sténose pulmonaire isolée
- dans 2 cas une cardiopathie complexe.

Le retard mental : le QI précisé dans 56 cas est :

- dans 51 cas inférieur à 70
- dans 4 cas situé entre 70 et 90
- dans un seul cas il est normal.

Biologiquement la calcémie est toujours normale.

Devant cette association de signes : anomalies du faciès, retard mental, cardiopathie, nous pouvions évoquer un syndrome de Noonan ; mais si la cardiopathie est semblable, les dysmorphies sont différentes. Il en est de même en ce qui concerne les hypercalcémies type Lightwood : il existe une cardiopathie, mais nous n'avons retrouvé ni anomalies du faciès, ni retard mental.

Par contre les similitudes cliniques entre hypercalcémie idiopathique grave (syndrome de Fanconi-Schlésinger) et syndrome de Williams-Beuren sont frappantes : faciès dysmorphique, lésions cardiaques, retard mental. Dans un premier temps le syndrome de Fanconi-Schlésinger diffère du syndrome de Williams-Beuren par des anomalies biologiques, mais dans un délai qui varie entre 9 mois et 5 ans celles-ci disparaissent : retour à la normale de la calcémie, disparition de l'ostéosclérose et de l'atteinte rénale.

Le syndrome de Williams-Beuren apparait donc comme le suggèrent Black et Bonhan-Carter comme "une hypercalcémie idiopathique dont les troubles biologiques ont guéri".

Les différentes enquêtes sur la généalogie des enfants atteints n'ont fourni aucun renseignement :

- dans les cas où une étude génétique a pu être réalisée, celle-ci s'est révélée négative.

- il n'existe pas d'éléments évoquant une foetopathie : toutes les grossesses se sont déroulées normalement et sans traitement intempestif.

- enfin ce n'est que pour mémoire que nous citerons l'hypothèse d'hypothyroïdie congénitale, que nous pouvons écarter.

Le déterminisme des dysmorphies ne peut être précisé : en effet on a fait jouer un rôle à une hypercalcémie dans les premiers mois de la vie par analogie au syndrome de Fanconi-Schlésinger, et dans la série que nous avons colligée l'hypercalcémie ne se retrouve que dans 4 cas sur 57.

La similitude entre ces deux affections nous a conduit à envisager :

- le rôle d'une hypersensibilité à la vitamine D
- un trouble du métabolisme des stérols
- un défaut de désactivation de la vitamine D
- un dysfonctionnement parathyroïdien
- un trouble du processus homéostatique contrôlant l'absorption du calcium
- un défaut congénital des systèmes enzymatiques.

Mais aucune de ces hypothèses ne s'est révélée entièrement satisfaisante.

L'absence d'élément nosologique et pathogénique rend le traitement préventif très illusoire. La thérapeutique curative dans l'état actuel de nos connaissances ne peut intervenir que sur la malformation cardiaque dans la mesure où celle-ci est chirurgicalement abordable.

-:-

Vu :

Le Président :

Signé : P. CANLORBE

Vu :

Le Doyen :

signé : C. BETOURNE

Vu et permis d'imprimer :

Le Chancelier de l'Université

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

(1) ALSAC J., GUAY J-M., PAQUET.,

Le syndrome de sténose aortique supra-valvulaire, retard mental et facies particulier.

Arch. Mal. Coeur, 66ème année, 1973, 6, 765.

(2) ANTIA A.U., WILTSE H.E., ROWE R.D., PITT E.L., LEVIN S., OTTESEN O.E. COOKE R.E.

Pathogenesis of the supravalvulor aortic stenosis syndrome.

J. Pediat., 1967, 71, 431.

(3) BEUREN A.J., APITZ J., HARMJANZ D.,

Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance.

Circulation, 1962, 26, 1235.

(4) BEUREN A.J., SCHULZE C., EBERLE P., HARMJANZ D., APITZ J.,

The syndrome of supravalvular aortic stenosis, peripheral pulmonary stenosis, mental retardation and similar facial appearance.

Amer. J. Cardiol., 1964, 13, 471.

(5) BLACK J.A., BONHAM-CARTER R.E.,

Association between aortic stenosis and facies of severe infantile hypercalcemia.

Lancet, 1963, 2, 745.

(6) BLACK J.A., BUTLER N.R., SCHLESINGER B.E.

Aortic stenosis and hypercalcemia.

Lancet, 1965, 2, 546.

(7) BLANQUAERT A., DUPUIS C., HOOFT C., NUYTS J.P., PANNIER R.

Stenoses pulmonaires et aortiques post-valvulaires avec facies particulier et retard intellectuel.

Acta. Cardiologica, 1966, 21, 611.

(8) BONHAM CARTER R.E., SUTCLIFFE J.,

A syndrome of multiple arterial stenosis in association with the severe form of idiopathic hypercalcemia (abst.)

Arch. Dis. Childhood. 1964,39,418.

(9) BOURASSA M.G., CAMPEAU L.,

Combined supravalvular aortic and pulmonic stenosis.

Circulation. 1963, 28, 572.

(10) COLEMAN E.N.,

Infantile hypercalcemia and cardiovascular lesions.

Arch. Dis. Child. 1965,40,535.

(11) DEBRE R., BRISSAUD H.E., GRUMBACH R.

Action toxique de la vitamine D administrée à des doses trop fortes chez l'enfant.

Ann. Méd., 1949, 50, 417.

(12) EIE H., SEHB G., MULLER O., BRANNESS G.

Localized supravalvular aortic stenosis combined with mental retardation and pecular facial appearance.

Acta. med. scand., 1972, 191, 517.

(13) EISENSTEIN R.,ZERUOLIS L.,

Vitamin D - Induced aorticcalcification.

Arch. Path, 1964, 77, 27.

(14) FARREHI C., DOTTER C.T., GRISWOLD H.E.,

Supravalvular aortic stenosis.

Amer. J. Dis. Child., 1964, 108, 335.

(15) FELLERS F.X., SCHWARTZ R.,

Etiology of the sever form of idiopathic hypercalcemia of infancy. A defect in vitamin D metabolism.

New. Eng. J. Med., 1958, 259, 1050.

(16) FORFAR J.O., TOMPSETF S.L., FORSHALL W.

Biochemical studies in idiopathic hypercalcemia of infancy.

Arch. Dis. Child., 1959, 34, 525.

(17) FRASER D. KIDD B.S.L., KOOH S.W., PAUNIER L.,

A new look at infantile hypercalcemia. Ped. Clin. N. Amer. 1966, 13,503.

(18) GARCIA R.E., FRIEDMANN W.F., KABACK M.M. ROWE R.D.

Idiopathic hypercalcemia and supravalvular aortic stenosis. Documentation of a new syndrome.

New Engl. J. Med., 1964, 271, 117.

(19) GORIN R., SLAMA C., BOCQUET L., CRUVILLER J., ROUSTAN B., TURPIN R.,

Un nouveau cas d'hypercalcémie idiopathique grave : étude clinique et biologique, analyse des manifestations cardiaques et discussion pathogénique.

Ann. de Pédiat., 1966, 42, 20.

(20) GREULICH W.W., PYLE S.I.

Radiographic atlas of Skeletal development of the Hand and Wrist.

(21) GUAY J.M., DORION M., ROY M.,

Sténose aortique supravalvulaire, retard mental et facies particulier. L'union Med. du Canada. 1968,97,1811.

(22) HARRISON H.

Vitamin D and calcium and phosphate transport. Pediatrics 1961,28,531.

(23) HOEFFEL J.C., HENRY M., JIMENEZ J., PERNOT C.,

Les sténoses congénitales de l'artère pulmonaire et de ses branches. A propos de vingt observations. Arch. Franç. Péd., 1973, 30, 959.

(24) HOEFFEL J.C., HENRY M., PERNOT C., JIMENEZ J.

Aspects radiologiques des sténoses congénitales de l'artère pulmonaire et de ses branches. A propos de vingt observations. Ann. Radiol. 1973,16,41.

(25) HOOFT C., VERMASSEN A., BLANCQAERT A.

Observations concerning the evolution of the chronic form of idiopathic hypercalcemia in children. Helv. Paediat. Acta, 1963, 18, 138.

(26) JEUNE M., JOSSERAND P., SALLE B., BONNEFOY S.

Hypercalcémie idiopathic à forme sévère du nourrisson. Contribution à l'étude de l'évolution et du pronostic. Pediatrie 1964,19,169.

(27) JUE K.L., NOREN G.R., ANDERSON R.C.

The syndrom of idiopathic hypercalcemia of infancy with associated congenital heart disease.

J. of Pediat., 1965, 67, 1130.

(28) LAMY M., NEZELOF C., FAURE C., JAMET M.L., AUSSANAIRE M.

La forme sévère de l'hypercalcémie idiopathic (à propos de deux observations anatomo-cliniques).

Arch. Franç. Pédiat., 1958, 15, 1001.

(29) LIGHTWOOD R.

Idiopathic hypercalcemia.

Rev. part. Pédiat. 1955,18,335

(30) LINQUIST B.

Idiopathic hypercalcemia. A disorder of the calcium homeostatic mechanism. Acta paediat. 1962, supp. 135, 144.

(31) MORRISON R.C., Mc NALLEY M.G.

The spectrum of abnormalities in supravalvular aortic stenosis.

Amer. J. of Cardiol. 1967,19,143.

(32) NICOLAYSEN R.

The absorption of calcium as a function of the body saturation with calcium

Acta physiol scand 1943,5,200.

(33) SCHLESINGER B.E., BLACK J.A., BUTLER N.R.

Severe type of infantile hypercalcemia.

Brit. Med. J., 1956, 1, 127.

(34) SOULIE P., VERNANT P., CORONE P., EMERIT I.

Stenose aortique sus-valvulaire. Facies particulier et retard mental. A propos de trois observations.

Bull. Mens. Soc. Med. Hop. PARIS 1965,4,427

(35) SUTCLIFFE J.

Severe infantile hypercalcemia and stenosis of major arteries.

Ann. Radiol., 1965 (n° h.s), 277.

(36) WILLIAMS J.C.P., BARRAT-BOYES B.G., LOWE J.B.

Supravalvular aortic stenosis.

Circulation., 1961, 24, 1311.

(37) WILLIAMSON D.A.

Supravalvular aortic stenosis associated with mental and physical retardation and a caracteristic facies.

Proc. Roy. Soc. Med., 1964, 57, 118.

-:-

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-